

Construction, optimisation et interprétation de bases de données d'exposome pour l'étude de l'impact de la pollution atmosphérique sur des cohortes de patients BPCO ou porteurs de mucoviscidose

Contexte scientifique et projets en cours

Avec le réchauffement climatique induisant l'augmentation de la fréquence des épisodes météorologiques extrêmes, mais aussi les modes de vie urbains qui imposent une proximité quotidienne entre individus et sources de polluants atmosphériques, la question des conséquences de la pollution sur des personnes porteuses de maladies chroniques se pose de plus en plus. En effet, de nombreuses études montrent que l'exposition aiguë et chronique à la pollution atmosphérique s'accompagne d'une diminution de la fonction respiratoire chez l'adulte en bonne santé. D'autre part, des effets délétères sur la croissance pulmonaire et la fonction respiratoire chez les enfants exposés à des niveaux élevés de pollution de l'air ont été démontrés, mais aussi chez les personnes présentant une maladie respiratoire chronique. Parmi les maladies respiratoires non transmissibles, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et la mucoviscidose apparaissent comme deux maladies très handicapantes qu'il est particulièrement intéressant d'examiner dans le cadre d'études parallèles sur l'exposition à la pollution atmosphérique. Les racines de ces deux maladies sont opposées. On considère actuellement que la BPCO est principalement liée à l'exposome¹ externe (tabagisme, particules ambiantes, pollution de l'air intérieur, particules liées aux activités professionnelles, ozone...). D'autre part, la mucoviscidose est la conséquence d'un défaut du gène *CFTR*, qui donne un rôle essentiel aux facteurs extérieurs à l'exposome. Toutefois, on considère aujourd'hui que des gènes modificateurs jouent un rôle dans la mucoviscidose, ce qui implique donc également un rôle pour les composants internes de l'exposome. Il est important de noter que ces deux maladies partagent des caractéristiques communes telles qu'une grande variabilité phénotypique d'origine inconnue, et une perte progressive similaire de la fonction pulmonaire avec des altérations des petites bronches. Compte tenu de cette forte variabilité phénotypique, qui empêche une bonne efficacité thérapeutique pour ces deux maladies, ainsi que de la grande diversité de la composition de l'exposome, il est clair que le tableau général doit être complété par la prise en compte d'autres composants de l'exposome que ceux actuellement considérés dans la physiopathologie de la BPCO et de la mucoviscidose.

Dans ce contexte, l'IMRB, le CHIC et le LISA se sont investis dans l'étude du rôle des pics de pollution sur la survenue des exacerbations et sur la fonction pulmonaire de patients atteints de BPCO ou de mucoviscidose, afin d'étendre la compréhension de la contribution de l'exposome à ces deux pathologies. Le décryptage de l'impact des composants atmosphériques tout au long de la vie sur la variabilité phénotypique de la BPCO et de la mucoviscidose pourrait représenter une avancée majeure dans la réduction de la morbidité et de la mortalité associées à ces deux maladies non curables, et permettrait d'identifier des facteurs de risque modifiables sur lesquels une action préventive pourrait être mise en œuvre.

Objectifs de la thèse

Ce projet de thèse s'inscrit dans la perspective plus large d'étudier rétrospectivement l'impact de la pollution atmosphérique sur le cours de la BPCO et de la mucoviscidose.

¹ L'exposome regroupe toutes les atteintes à la santé qui ne sont pas d'origine génétique et ce sur toute la durée de vie, en intégrant non seulement l'environnement mais aussi les causes psychologiques et socio-économiques

L'objectif de la thèse est de construire et interpréter des bases de données d'exposome, pour des cohortes de patients réparties sur différents territoires français et européens. Elles incluent pour la France la région parisienne (Créteil, Suresnes, Trousseau) et les villes de Limoges, Lille, Marseille, Rennes, Toulouse, Lyon et Bordeaux, ainsi que la cohorte danoise Cancer Health (DCH), la cohorte norvégienne Women and Cancer Cohort (NOWAC) et la cohorte ALSPAC (Royaume-Uni) pour l'étranger. L'ambition est de rassembler des données puis d'identifier les marqueurs de pollution les plus pertinents (particules fines, capacité oxydante, traceurs de combustion...) pour tracer les impacts sanitaires potentiellement subis par les patients. Les données proviendront de la surveillance opérationnelle de la qualité de l'air conduite par les réseaux agréés, mais également de données de modélisation produites ou à produire. Par ailleurs, des données de mini-capteurs portatifs individuels viendront compléter les informations à disposition. Ces mini-capteurs seront mis en œuvre durant la thèse pour un ensemble de patients de cohortes et mesureront notamment les particules fines présentes dans les environnements intérieurs et extérieurs visités. Le/La candidat(e) pourra contribuer à la mise en œuvre de la campagne de mesure par capteurs portables. Le traitement des données récoltées consistera à étudier les signaux statistiques (corrélation ou causalité) liant les concentrations de polluants mesurées dans l'atmosphère et la survenue des exacerbations chez les patients inclus et à trouver les meilleurs paramètres statistiques représentatifs de la pollution chronique ou aiguë subie, et de ses évolutions spatiales et temporelles.

Ce travail exigera un dialogue continu entre le doctorant, les équipes de l'IMRB et du CHIC en charge des données médicales des cohortes, et les chercheurs du LISA en charge du volet environnemental du projet. Le / la doctorant(e) sera accueilli(e) dans l'équipe du Pr Ralph Epaud, en lien quotidien avec l'équipe de modélisation du LISA.

Profil recherché

- Master 2 en sciences : biologie, chimie, environnement, santé
- Excellentes compétences dans le domaine des sciences, médicales et/ou environnementales. Une sensibilisation aux questions de santé est attendue. Des connaissances en épidémiologie seront également un atout fort.
- Maîtrise des statistiques, analyse de données
- Ouverture à la pluridisciplinarité et aux questions sociétales (inégalités socio-environnementales, populations vulnérables...)

Contacts

Pr Ralph Epaud -CHIC/ INSERM U955 (IMRB) : epaud.inserm@gmail.com

Dr Sophie Lanone - INSERM U955 (IMRB) : sophie.lanone@inserm.fr

Pr Isabelle Coll – LISA UMR 7583 : isabelle.coll@lisa.u-pec.fr

Dr Gilles Forêt – LISA UMR 7583 : gilles.foret@lisa.u-pec.fr

Date limite pour postuler : 8 juin 2020

Construction, optimization and interpretation of exposome databases for the study of the impact of air pollution on COPD and cystic fibrosis patient cohorts

Scientific background and ongoing projects

With global warming leading to an increase in the frequency of extreme weather events, but also urban lifestyles that force daily proximity between individuals and sources of air pollutants, the question of the consequences of exposure to air pollution on people with chronic diseases is increasingly raised. Indeed, numerous studies show that acute and chronic exposure to air pollution is accompanied by a decrease in respiratory function in healthy adults. Deleterious effects on lung growth and lung function in children exposed to high levels of air pollution have been demonstrated, as well as in people with chronic respiratory disease. Among non-communicable respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cystic fibrosis (CF) appear to be two very debilitating diseases that are of particular interest to be examined in parallel studies on human exposure. The roots of these two diseases are opposite: COPD is currently considered to be mainly related to the external exposome¹ (smoking, ambient particulate matter, household air pollution, occupational particulate matter, ozone...). On the other hand, CF is the consequence of a genetic defect in the *CFTR* gene, which gives an essential role to factors outside of the exposome. However, modifying genes are now considered to play part in CF disease, therefore also implying a role for internal components of the exposome in this disease. Importantly, COPD and CF share common characteristics such as high phenotypic variability of unknown origin, and similar progressive loss of lung function with small bronchi alterations. Given this high phenotypic variability, which prevents good therapeutic efficacy for these two diseases, as well as the high diversity of exposome composition, it is clear that the overall picture must be supplemented by taking into account additional components of the exposome than those currently considered in COPD and CF diseases.

In this context, the IMRB, CHIC and LISA have been involved in studying the role of pollution peaks on the occurrence of exacerbations and lung function in patients, in order to extend the understanding of the contribution of the exposome to COPD and CF diseases. Deciphering the impact of atmospheric components throughout the lifespan on the phenotypic variability of COPD and CF could represent a major step forward in reducing the morbidity and mortality associated with these two non-curable diseases, and could identify modifiable risk factors on which preventive action could be implemented.

Objectives of the thesis

This PhD project is part of a broader perspective that consists in retrospectively studying the impact of air pollution on the course of COPD and CF diseases.

The objective of the PhD is to build and interpret exposome databases for cohorts of patients spread over different French and European territories. They include for France the Paris region (Créteil, Suresnes, Trousseau) and the cities of Limoges, Lille, Marseille, Rennes, Toulouse, Lyon and Bordeaux, as well as the Danish Cancer Health cohort (DCH), the Norwegian Women and Cancer Cohort (NOWAC) and the ALSPAC cohort (UK) for abroad. The ambition is to gather data and then identify the most relevant pollution markers (fine particles, oxidizing capacity, combustion tracers...) to trace their potential health impacts on patients. The data will come from operational air quality

¹ The exposome includes all health problems that are not of genetic origin and this over the entire lifespan, integrating not only the environment but also the psychological and socio-economic causes.

monitoring conducted by approved networks, but also from modelling data produced or to be produced. In addition, data from individual portable mini-sensors will supplement the information available. These mini-sensors will be implemented during the PhD for a subset of patients and will measure in particular the fine particles present in the indoor and outdoor environments visited. The candidate will contribute to the implementation of the campaign with pollutant portable sensors. The processing of the data collected will consist in studying the statistical signals (correlation or causality) linking the concentrations of pollutants measured in the atmosphere and the occurrence of exacerbations in the patients included and in finding the best statistical parameters representative of the chronic or point pollution suffered, and its spatial and temporal evolution.

This work will require an ongoing dialogue between the PhD student, the IMRB and CHIC teams in charge of the medical data of the cohorts, and the LISA researchers in charge of the environmental component of the projects. The PhD student will be welcomed in Pr Ralph Epaud's team, in daily contact with the LISA modelling team.

Profile required

- Master 2 in sciences: biology, chemistry, environment, health
- Excellent scientific, medical and/or environmental skills. Awareness of health issues is expected. Knowledge of epidemiology will also be a strong asset.
- Proficiency in statistics, data analysis
- Openness to multidisciplinary and societal issues (socio-environmental inequalities, vulnerable populations, etc.).

Contacts

Pr Ralph Epaud - CHIC/INSERM U955 (IMRB) : epaud.inserm@gmail.com

Dr Sophie Lanone - INSERM U955 (IMRB) : sophie.lanone@inserm.fr

Pr Isabelle Coll – LISA UMR 7583 : isabelle.coll@lisa.u-pec.fr

Dr Gilles Forêt – LISA UMR 7583 : gilles.foret@lisa.u-pec.fr

Deadline line for application: June 8th 2020.